



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 41 17 078 A 1

⑯ Int. Cl. 5:  
A 61 K 9/12



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Aktenzeichen: P 41 17 078.4  
⑯ Anmeldetag: 25. 5. 91  
⑯ Offenlegungstag: 26. 11. 92

⑯ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:  
Lohmann, Helmut, Dr., 6507 Ingelheim, DE;  
Pollmann, Wolfgang, Prof. Dr., 6233 Lorch, DE;  
Schnecker, Kurt, Dr., Wien, AT; Zierenberg, Bernd,  
Dr., 6530 Bingen, DE

⑯ Verfahren zur Herstellung therapeutisch anwendbarer Aerosole

⑯ Aus wässrigen Zubereitungen bestimmter therapeutisch anwendbarer Proteine werden mit Hilfe bekannter Ultraschallzerstäuber lungengängige Aerosole erzeugt.

DE 41 17 078 A 1

DE 41 17 078 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die inhalative Applikation von Proteinen, bei dem diese Verbindungen mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in die Aerosolform gebracht und das Aerosol den Atemorganen zugeführt wird.

Die Anwendung von Arzneistoffen in Form inhalierfähiger Aerosole ist seit langem bekannt. Solche Aerosole dienen nicht nur zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma; sie werden vielmehr auch verwendet, wenn die Lunge oder die Nasenschleimhäute als Resorptionsorgan dienen sollen. Häufig können so hohe Blutspiegel des Wirkstoffs erzeugt werden, auch um Krankheiten in anderen Körperregionen zu behandeln.

Zur Herstellung von Aerosolen werden in der therapeutischen Praxis mehrere Verfahren angewendet. Entweder werden Suspensionen oder Lösungen von Wirkstoffen mit Hilfe von Treibgasen versprüht oder Wirkstoffe in Form mikronisierter Pulver in der Atemluft verwirbelt oder schließlich Lösungen mit Hilfe von Verneblern zerstäubt.

Unter den Vorrichtungen, die zur Erzeugung von Aerosolen dienen, gewinnen zunehmend Geräte an Bedeutung, die Schwingungen im Ultraschallbereich nutzen.

Bei komplizierter gebauten Molekülen, z. B. Insulin, Surfactant, führt die Verneblung mit Ultraschallgeräten leicht zu einer störenden Verminderung der Wirkstoffaktivität (F.M. Wigley et al., DIABETES, Vol. 20, No. 8, S. 552), vermutlich durch Scherkräfte und Erwärmung. Wegen dieser und ähnlicher Befunde besteht in der Fachwelt die Meinung, daß Protein Zubereitungen nicht ohne entscheidenden Aktivitätsverlust mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in feinteilige Aerosole übergeführt werden könnten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch Verneblung flüssiger Zubereitungen bestimmter Proteine mit Ultraschallgeräten Aerosole erzeugt werden können, die aufgrund eines günstigen Tröpfchenspektrums (Teilchen überwiegend < 10  $\mu$ ) gut inhalierbar sind und die volle Aktivität aufweisen.

Therapeutisch wirksame Proteine, die erfundungsgemäß verwendet werden können, sind z. B.

Interferon-alpha  
Interferon-beta  
Interferon-gamma  
TNF-alpha  
TNF-beta  
Mn-SOD  
Lysozym  
VAC-alpha  
ACTH (Corticotrophin)  
Vasopressin  
Anerod  
Antithrombin III  
Aprotinin  
Asparaginase  
Bacitracin  
Batroxobin  
Proconvertin  
Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X  
Calcitonin  
Capreomycin  
Fibrinogen  
Follitropin  
Glucagon

Choriongonadotropin  
Gramicidin  
Insulin  
Oxytocin  
CCK  
Pentagastrin  
Polymyxin B  
Secretin  
Somatostatin  
Somatotropin  
Orgotein  
Thrombin  
Thyrotrophin  
Protirelin  
15 Tyrothricin  
Urokinase  
Vancomycin  
Vasopressin  
Actilyse (tPA)  
20 Urotilatin  
HANAP (humanees artriales natriuretisches Peptid)  
HPTH 1-38 (humanees Parathormon der Sequenz 1-38)  
GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)  
CRF (Corticotrophin Releasing Factor)  
25 PTH (Parathormon)  
Pept. NPY-Antagonisten  
FGH  
Pept. Bradykinin-Antagonisten  
Anti-ICAM (z. B. Fab)  
30 VIP-Peptide  
ARDS

Die Proteine werden vorzugsweise in wässrigen Zubereitungen zerstäubt. Geeignet sind insbesondere isotonische Präparate. Die Zubereitungen können gewünschtenfalls Hilfsstoffe enthalten, z. B. oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe, gegebenenfalls auch weitere Wirkstoffe. Die oberflächenaktiven Stoffe können eingesetzt werden, um durch optimale Einstellung der Oberflächenspannung eine günstige Tröpfchengröße in gut reproduzierbarer Weise zu erhalten. Häufig erweist es sich als vorteilhaft, wenn die Oberflächenspannung der Zubereitung etwa der Oberflächenspannung des Wassers gleich ist.

Als Emulgator und Stabilisator kann Benzalkoniumchlorid verwendet werden, geeignete Konservierungsstoffe sind beispielsweise Thiomersal, Phenol, o-Kresol, Benzylalkohol.

50 Erfindungsgemäß verwendbare Ultraschallzerstäuber haben eine Frequenz von 1 bis 10 MHz, bevorzugt ist der Frequenzbereich zwischen 1 und 4, insbesondere von 2 bis 3 MHz. Besonders bewährt sich das Inhaliergerät gemäß EP-A 8 81 20 823.5, das in schonender Weise Tröpfchen optimaler Größe liefert. Die gewünschte Menge der zu zerstäubenden Zubereitung wird dem schwingungserzeugenden System mittels üblicher Dosiervorrichtung (Docht, Mikropumpe u. dgl.) zugeführt. Mit dem genannten Gerät und ähnlich gebauten gelingt es sogar, empfindliche Proteine wie Insulin oder Surfactant ohne störenden Aktivitätsverlust in lungengängige Aerosole überzuführen.

## Patentansprüche

65 1. Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die Applikation von Proteinen in die Atmungsorgane, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zerstäu-

bung wäßriger Zubereitungen therapeutisch wirksamer Proteine mit Ultraschallzerstäubern, die im Frequenzbereich zwischen 1 und 10 MHz arbeiten, erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Proteine Verbindungen aus der Gruppe der Interferone, TNF, TPA, Mn-SOD, Lysozym, VAC, ACTH (Corticotrophin), Vasopressin, Anerod, Antithrombin III, Aprotinin, Asparaginase, Bacitracin, Batroxobin, Proconvertin, Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X, Calcitonin, Capreomycin, Fibrinogen, Follitropin, Glucagon, Choriongonadotropin, Gramicidin, Insulin, Oxytocin, CCK, Pentagastrin, Polymyxin B, Secretin, Somatostatin, Somatotropin, Orgotein, Thrombin, Thyrotrophin, Protirelin, Tyrothricin, Urokinase, Vancomycin, Vasopressin, Acylase (tPA), Urodilatin, HANAP (humanees atriales natriuretisches Peptid), HPTH 1 - 38 (humanees Parathormon der Sequenz 1 - 38), GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), CRF (Corticotrophin Releasing Factor), PTH (Parathormon), Pept. NPY-Antagonisten, FGH, Pept. Bradykinin-Antagonisten, Anti-ICAM (z. B. Fab), VIP-Peptide, ARDS, verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenspannung der Zubereitung in der Größenordnung der Oberflächenspannung des Wassers liegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ultraschallzerstäuber verwendet wird, der im Frequenzbereich von 1 bis 4, vorzugsweise von 2 bis 3 MHz arbeitet, insbesondere ein Zerstäuber gemäß EP-A 8 81 20 823.5 oder ähnlicher Bauart.

— Leerseite —

**No English title available.**

Patent Number: DE4117078  
Publication date: 1992-11-26  
Inventor(s): LOHmann HELMUT DR (DE); POLLmann WOLFGANG PROF DR (DE); SCHNECKER KURT DR (AT); ZIERENBERG BERND DR (DE)  
Applicant(s): BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)  
Requested Patent:  DE4117078  
Application Number: DE19914117078 19910525  
Priority Number (s): DE19914117078 19910525  
IPC Classification: A61K9/12  
EC Classification: A61K9/00M20B  
Equivalents: AU1755792,  WO9221332

---

**Abstract**

---

Aerosols suitable for the lungs are produced from aqueous preparations of certain therapeutically usable proteins using known ultrasonic atomisers.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**